

Pulmonoloogia

Inhaleeritavate glükokortikosteroidide püsikasutus kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse korral maandab lõppkokkuvõttes suurenenud pneumooniariski

Krooniline obstruktiivne kopsuhaigus (KOK) on väga sage kopsuhaigus ja levinumaid haigusi üldse, tabades $\geq 10\%$ üle 40aastastest (1). KOKi esinemissagedus kasvab ja seniste prognooside kohaselt omandab ta 2020. aastaks surmapõhjuste seas 3. koha (2, 3). Ka majanduslikult on KOK „raske haigus“, haarates 56% kopsuhaiguste diagnostikale ja ravile minevatest rahast ehk hõlmates ligikaudu 3,4% kõikidest tervishoiukuludest (3, 4).

Lisaks progresseeruvale hingamispuudulikkusele toob KOK kaasa muidki raskeid terviseriske, nende hulgas üldrahvastikuga võrreldes suurenenud tõenäosuse haigestuda pneumooniasse (5–7). Pneumooniaga hospitaliseeritud KOKi-haigete suremus on tublisti suurem muude pneumooniahaigete omast (8). Inhaleeritavate glükokortikosteroidide (IKS) kasutamine KOKi-haigete püsiravis on laialt levinud ja tõhus ravimeetod patsientidel, kellel on haiguse ägenemiste risk suur, s.t anamneesis ≥ 2 ägenemise aastast või vähemalt raske KOK kopsude ventilatsioonivõime püsihäirega forsseeritud esimese sekundi ekspi-ratoorse mahu (FEV_1) järgi $< 50\%$ eeldatavast (4).

Kuna püsiravi IKS-i ja bronhodilataatoritega vähendab ägenemiste esinemissagedust ja parandab elukvaliteeti (9–11), on kehtivate ravijuhendite (4) põhjal IKS näidustatud koos pikatoimeliste β_2 -agonistidega haiguse C- ja pigem isegi D-raskusastmes, sest IKS on ennekõike tõhusam rohkete sümptomitega väikeste hingamisteede

haiguse tüüpi KOKi puhul, mille korral esineb sagedasi ägenemisi. KOKi C-raskusastmesse kuuluvad patsiendid, kelle haigus on defineeritav väheste sümptomitega (MMRC (*Modified Medical Research Council*) skaala (12) järgi tase < 2 või CAT-testi (COPD *assessment test*) (13) skoor < 10), ent ägenemise suure riskiga (≥ 2 ägenemise viimase 12 kuu jooksul ja/või $FEV_1 \leq 50\%$ eeldatavast). D-raskusastmesse kuuluvad patsiendid, kellel sagedased haiguse sümptomid (MMRC tase ≥ 2 või CAT-skoor ≥ 10) kombineeruvad ägenemiste suure riskiga (4).

Mitmetes rahvusvahelise ulatusega topeltblindmedates juhuslikustatud uuringutes on näidanud pneumooniasse haigestumise kasvu KOKi-patsientidel, kes muudele ravimitele lisaks said IKS-i flutikasoonpropionaati (FP) suurtes annustes ($500 \mu\text{g}$ 2 korda päevas) (9–11, 14). Hiljem selgus, et vaatamata muude kliiniliste näitajate olulisele paranemisele suureneb KOKi-haigetel pneumoonia risk ka väiksemate FP päevaannuste juures ($250 \mu\text{g}$ 2 korda päevas) (15, 16) ning et pneumoonia risk sõltub IKS-i (FP) annusest (15). Võib oletada, et pneumoonia risk sõltub ka konkreetsest ravimist, sest pneumoonia esinemissageduse kasvu KOKi-haigetel ei ole leitud budesoniidi tarvitajatel (17), kuid niisugune seisukoht ei saa olla lõplik, sest ka summaarne ravikogemus on budesoniidiga umbes 10 korda väiksem kui FP-ga. Samas ei erinenud tehtud uuringutes pneumoonia tõenäosus platseeborühma ja ainsa ravimina bronhodilataatoreid saanud patsientide vahel (9, 11, 15, 16). Lisaks oli teada, et IKS-i tarvitamine suurendas KOKi-haigete hospitaliseerimisi pneumoonia tõttu, sealhulgas niisuguste haigusjuhtude arvu, mis lõppesid 30 päeva jooksul surmaga (18). Kujunenud ettevaatlikku hoiakut IKS-i

püsikasutusse KOKi-haigetel toetas ka suhteliselt pikka aega kestnud infopuudus selle kohta, milline oli niisuguste pneumooniahaigete haiguskulg ja lõpe (19).

Siiski on järgnevad uuringud õnneks toonud julgustavaid uudiseid IKS-i kasutamise otstarbekuse kohta KOKi-haigetel. Nimelt ei halvenda IKS-i kasutamine siiski KOKi-haigete (sh hospitaliseeritud patsientide) prognoosi (20). Pneumooniasse haigestunud IKS-i kasutajatest ja mittekasutajatest KOKi-haiged ei erinenud pneumoonia raskuse ega süsteemse põletiku (C-reaktiivse valgu seerumikontsentratsiooni taseme) poolest, samuti ei mõjutanud IKS-i kasutamine ei 30 päeva ega 6 kuu suremust, mehaanilise ventilatsiooni või inotropse toe vajadust ega pneumoonia komplikatsioonide teket (20). Pigem vastupidi, hiljuti avaldatud mahukate uuringute (kaasatud > 6000 patsienti) tulemused näitavad, et IKS-i kasutajatest KOKi-haigetel on nii 30 kui ka 90 päeva suremus pneumooniasse isegi väiksem kui IKS-i mittetarvitavatel KOKi-haigetel, seda nii ambulatoorselt ravitutel (21) kui ka hospitaliseeritud patsientidel (22). Samuti on IKS-i saavatel KOKi-haigetel pneumoonia korral väiksem vajadus mehaanilise ventilatsiooni järele, aga vasopressoorse ravi tarvidus ei sõltu eelnevast püsiravist IKS-iga (22). IKS-i tarvitamine mõjutab soodsalt ka KOKi-haigete pneumoonia tüsistusi, sest IKS-i kasutajatel on täheldatud vähem rohke vedelikuga parapneumoonilist pleuraefusiooni (vedelikukihi paksusega $\geq 1 \text{ cm}$) ja -empüemi ning ka põletikunäitajate sisalduse suurenemine pleuravedelikus on neil vähem väljendunud (sh väiksem üldvalgu sisaldus ja laktaasi dehüdrogenaasi aktiivsus ning suurem glükoosisisaldus) (23).

Eeltoodut kokku võttes võib tõdeda, et näidustuste korral IKSi tarvitamine KOKi-haigetel ei ole sedavõrd ohtlik kui varem arvatud ning eelnev püsiravi IKSi sisaldate raviskeemidega võib pneumooniasse haigestumise korral selle prognoosile isegi soodsalt mõjuda. Näidustustepuhune püsiravi IKSi ei mõjuta alumiste hingamisteede infektsioonide, sh tuberkuloosi esinemissagedust ka astma korral ning IKSi-ravi jätkamine on vajalik patsiendi haigestumisel nii pneumooniasse kui ka tuberkuloosi (24, 25).

ALLIKAD

1. Ito K, Barnes PJ. COPD as a disease of accelerated lung aging. *Chest* 2009;135:173–80.
2. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349:1498–504.
3. Lodenkemper R, Gibson GJ, Sibille Y. The burden of lung disease in Europe: why a European White Book on lung disease? *Eur Respir J* 2003;22:869.
4. The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2011. <http://www.goldcopd.org>.
5. Almirall J, Bolibar I, Serra-Prat M, et al. New evidence of risk factors for community-acquired pneumonia: a population-based study. *Eur Respir J* 2008;31:1274–84.
6. Holguin F, Folch E, Redd SC, Mannino DM. Comorbidity and mortality in COPD-related hospitalizations in the United States, 1979 to 2001. *Chest* 2005;128:2005–11.
7. Farr BM, Bartlett CL, Wadsworth J, Miller DL. Risk factors for community-acquired pneumonia diagnosed upon hospital admission. *British Thoracic Society Pneumonia Study Group. Respir Med* 2000;94:954–63.
8. Restrepo MI, Mortensen EM, Pugh JA, Anzueto A. COPD is associated with increased mortality in patients with community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2006;28:346–51.
9. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007;356:775–89.
10. Kardos P, Wencker M, Glaab T, Vogelmeier C. Impact of salmeterol/fluticasone propionate versus salmeterol on exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:144–9.
11. Wedzicha JA, Calverley PM, Seemungal TA, Hagan G, Ansari Z, Stockley RA. The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:19–26.
12. Ferris BG. Epidemiology Standardization Project (American Thoracic Society). *Am Rev Respir Dis* 1978;118:1–120.
13. Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen WH, Kline Leidy N. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J* 2009;34:648–54.
14. Calverley PM, Stockley RA, Seemungal TA, et al. Reported pneumonia in patients with COPD: findings from the INSPIRE study. *Chest* 2011;139:505–12.
15. Anzueto A, Ferguson GT, Feldman G, et al. Effect of fluticasone propionate/salmeterol (250/50) on COPD exacerbations and impact on patient outcomes. *COPD* 2009;6:320–9.
16. Ferguson GT, Anzueto A, Fei R, Emmett A, Knobil K, Kalberg C. Effect of fluticasone propionate/salmeterol (250/50 microg) or salmeterol (50 microg) on COPD exacerbations. *Respir Med* 2008;102:1099–108.
17. Sin DD, Tashkin D, Zhang X, et al. Budesonide and the risk of pneumonia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2009;374:712–9.
18. Ernst P, Gonzalez AV, Brassard P, Suissa S. Inhaled corticosteroid use in chronic obstructive pulmonary disease and the risk of hospitalization for pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:162–6.
19. Crim C, Calverley PM, Anderson JA, et al. Pneumonia risk in COPD patients receiving inhaled corticosteroids alone or in combination: TORCH study results. *Eur Respir J* 2009;34:641–7.
20. Singanayagam A, Chalmers JD, Akram AR, Hill AT. Impact of inhaled corticosteroid use on outcome in COPD patients admitted with pneumonia. *Eur Respir J* 2011;38:36–41.
21. Malo de Molina R, Mortensen EM, Restrepo MI, Copeland LA, Pugh MJ, Anzueto A. Inhaled corticosteroid use is associated with lower mortality for subjects with COPD and hospitalised with pneumonia. *Eur Respir J* 2010;36:751–7.
22. Chen D, Restrepo MI, Fine MJ, et al. Observational study of inhaled corticosteroids on outcomes for COPD patients with pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:312–6.
23. Sellares J, Lopez-Giraldo A, Lucena C, et al. Influence of long-term use of inhaled corticosteroids on the development of pleural effusion in community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:A5343.
24. Bahceciler NN, Nuhoglu Y, Nursoy MA, Kodalli N, Barlan IB, Basaran MM. Inhaled corticosteroid therapy is safe in tuberculin-positive asthmatic children. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:215–8.
25. The Global Initiative for Asthma (GINA) 2011. <http://www.ginasthma.org>.



Prof Alan Altraja –
TÜ kopsukliinik
alan.altraja@kliinikum.ee